

# Spondilite Anchilosante

a cura del Dott. Pierluigi Macchioni  
UO Reumatologia Ospedale Santa Maria Nuova Reggio Emilia  
e del Dott. Giuseppe Paolazzi  
UO Reumatologia Ospedale Santa Chiara Trento

## Cos'è?

### Quali le cause e quale il ruolo dei fattori genetici (HLA B27) nella sua comparsa?

La Spondilite Anchilosante (SA) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce principalmente le articolazioni sacro-iliache e la colonna vertebrale, ma che può coinvolgere anche le articolazioni periferiche.

La SA, con l'artrite reattiva, l'artrite psoriasica, le artriti associate a malattie infiammatorie intestinali (morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa) e le spondiloartriti indifferenziate, fa parte del gruppo delle spondiloartropatie (SpA).

Nel gruppo delle malattie reumatiche infiammatorie, la SA è la diagnosi più comune dopo l'artrite reumatoide; ha un'incidenza 3 volte maggiore nel sesso maschile, esordisce in genere in pazienti di età compresa tra i 20 e i 40 anni ed è 10-20 volte più frequente in parenti di primo grado di

pazienti con SA, rispetto alla popolazione generale.

Non si conoscono ancora le cause della SA. La presenza dell'aplotipo HLA B27 (è un gene, quindi ereditato da uno o entrambi i genitori) è strettamente associato alla malattia. La maggior parte dei pazienti con SA ha questo carattere genetico che tuttavia è riscontrabile anche in persone della popolazione generale sana senza spondilite.

L'HLA-B27 da solo non causa la malattia e solamente il 5% delle persone che hanno l'HLA B27 sviluppano la SA.

La SA non è una malattia ereditaria. I nati da soggetti con SA hanno solamente un rischio aumentato di ammalarsi di questa malattia reumatica (come ad esempio è dimostrato nel diabete o nella ipertensione)

## Come si manifesta?

Il sintomo d'esordio più frequente è il dolore al rachide lombare (lombalgia), con le caratteristiche del dolore infiammatorio: prevalentemente notturno, peggiora con il riposo e migliora con il movimento, si associa a rigidità mattutina. Il miglioramento del dolore con il movimento è un elemento distintivo rispetto alle forme degenerative del rachide (artrosi) e alle discopatie, dove viceversa il movimento e lo sforzo rappresentano elementi scatenanti o peggiorativi del dolore. Il paziente descrive il dolore lombare come "fastidioso", "fasciatura", "senso di costrizione" di intensità variabile; nella maggior parte dei casi il dolore è irradiato alla natica e comunque in una vasta zona del bacino (glutalgia) o fino al ginocchio (sciatica mozza).

Altro sintomo è il dolore toracico che si accompagna ad una riduzione dell'espansibilità del torace, dovuto all'interessamento diffuso delle strutture costo-vertebrali o costo-sternali. Sintomi sistemici come febbre, stanchezza, riduzione dell'appetito, perdita di peso rappresentano altre manifestazioni della SA.

Può anche essere presente una artrite (tumefazione articolare dolente) periferica che in genere interessa in modo asimmetrico le grandi articolazioni degli arti inferiori, come il ginocchio o la caviglia.

L'infiammazione nella SA può anche interessare il sito di inserzione dei tendini dell'osso (entesi) determinando dolore e/o tumefazione nella porzione posteriore e inferiore del calcagno (tendine achilleo e fascite plantare).

Nel lungo termine l'infiammazione della colonna vertebrale può determinare la completa fusione della colonna stessa (colonna a canna di bambù) determinando nel paziente un profondo grado di disabilità.

Il paziente si incurva, perde le regolari curvature della colonna, ha difficoltà o non riesce a stare eretto, non riesce a flettersi, non è in grado di piegarsi a raccogliere un oggetto, non riesce (se non con l'aiuto di ausili) a raggiungere od afferrare un oggetto posto in alto sopra la testa, non è in grado di alzarsi dalla sedia senza aiutarsi con le braccia o senza l'ausilio di un'altra persona, non è in grado di stare in piedi senza aiuto, non è in grado di salire 12-15 gradini senza corrimano o bastone, non è in grado di guardarsi alle spalle, di girare il collo senza girare l'intero corpo, non è in grado di effettuare esercizi fisici e di svolgere le comuni attività della vita quotidiana ed il proprio lavoro. Chiaramente queste limitazioni possono essere piu' o meno gravi a seconda della gravità di malattia.

Il principale bersaglio anatomico della infiammazione nella spondilite anchilosante è l'entesi. L'infiammazione delle entesi e la loro trasformazione progressiva in tessuto osseo spiegano gran parte dei sintomi presenti nella SA.

In alcuni pazienti sono riscontrabili anche manifestazioni extra-articolari come quelle oculari caratterizzate da episodi ricorrenti di arrossamento, dolore e ipersensibilità alla luce (uveite anteriore). Tale infiammazione è piu' frequente nei soggetti HLA B27 positivi. L'esordio è acuto, tipicamente unilaterale ma con possibile alternanza (da un occhio all'altro). La presenza di uveite anteriore nei parenti del paziente con SA sembra conferire, negli stessi, un maggior rischio di sviluppo successivo di spondilite anchilosante. L'infiammazione dell'occhio richiede un precoce riconoscimento e un adeguato trattamento da parte di un oculista per prevenire il danno oculare.

Altre manifestazioni extra-articolari (non frequenti) sono l'impegno cardiaco, l'impegno polmonare, l'impegno neurologico e quello renale.

Tali manifestazioni insorgono in genere in pazienti con lunga storia di malattia specie se non trattata adeguatamente.

L'impegno cardiaco può essere silente o causare sintomi clinici (dolore toracico, fatica a respirare (dispnea) e segni di scompenso cardiaco). Ci possono essere infiammazioni dell'aorta ascendente, difetti di conduzione (blocchi), problemi legati ad incontinenza delle valvole (insufficienza della valvola aortica), ingrandimento cardiaco e infiammazioni della membrana che avvolge il cuore (pericardite).

L'impegno polmonare è caratterizzato da infiammazione con successivo sviluppo di fibrosi a livello dei lobi polmonari superiori. Rappresenta una complicanza rara e che insorge in paziente con lunghissima storia di malattia (in media 20 anni dall'esordio). I sintomi di allarme sono la tosse, la dispnea e talora l'emottisi (fuoriuscita di sangue dalla bocca per emorragia dalle vie respiratorie).

L'impegno neurologico può essere causato da fratture, da instabilità vertebrale, da compressioni di nervi o del midollo da parte del tessuto osseo neoformato, da infiammazione. Rappresenta anch'esso l'esito di una infiammazione di lunga durata.

Come nella artrite reumatoide si può avere sublussazione della articolazione atlante-occipitale (articolazione che collega la colonna con il cranio) con danni neurologici da compressione anche gravi, ma ci possono esseri impegni neurologici ad altri livelli. La sindrome della "cauda equina" ne è l'esempio piu' tipico: è una rarissima complicazione legata alla compressione delle radici dei nervi lombo-sacrali. Tale compressione porta a dolore, perdita della sensibilità neurologica con anestesia a sella, incontinenza urinaria e fecale ed impotenza.

L'impegno renale è legato alla presenza di nefropatia da IgA o è legato alla comparsa (molto tardiva) di amiloidosi, malattia causata dall'accumulo in vari organi, compreso il rene, di una proteina che li rende poi ipofunzionanti.

Da segnalare inoltre tra le complicanze la osteoporosi, malattia che predispone ad un maggior rischio fratturativo.

## **Come si fa la diagnosi?**

La diagnosi di SA dipende da una attenta storia clinica e dall'esame fisico. Due elementi della storia clinica sono di grande importanza:

1. la presenza di dolore con le caratteristiche della forma infiammatoria e la rigidità della parte inferiore della schiena
2. una storia familiare positiva per SA.

Il dolore della parte inferiore della schiena è molto comune nella popolazione generale ed è solitamente dovuto a cause “meccaniche” non infiammatorie come l’artrosi o l’ernia discale. Il dolore alla schiena della SA ha le caratteristiche della forma infiammatoria (vedi quadro clinico).

La presenza di una lombalgia infiammatoria è l’elemento chiave per la diagnosi di SA.

Inoltre, una storia familiare positiva per SA (in particolare un parente di primo grado affetto da SA) aumenta la probabilità di avere tale malattia in un paziente con lombalgia infiammatoria.

Una diagnosi certa (definita) di SA richiede la presenza di evidenza radiologica ad una lastra del bacino di infiammazione delle articolazioni sacroiliache (sacroileite). Tali alterazioni radiologiche compaiono però dopo 3-5 anni di malattia; non sono quindi utili ad una diagnosi precoce di SA. La risonanza magnetica delle articolazioni sacro-iliache in fase precoce è la metodica di immagine più frequentemente utilizzata nella diagnosi di SA. La scintigrafia ossea può essere d’ausilio ma è aspecifica. La TAC non è in grado di evidenziare l’infiammazione dell’osso in fase precoce (come fa la RM) anche se è in grado poi di evidenziare le conseguenze della infiammazione (riduzione rima, erosioni, fusione articolare).

Anche se la diagnosi di SA non richiede solitamente la determinazione dell’HLA-B 27, tale test può essere utile a fini diagnostici.

Gli altri esami del sangue non sono utili per la diagnosi di SA. In particolare possono essere normali i comuni esami che indicano infiammazione (VES e PCR). Una normalità di questi esami non esclude la diagnosi. L’aumento della VES è presente in molti pazienti con spondilite ma non correla con la attività e durata di malattia. Una lieve anemia normocromica può essere presente nel 15% dei pazienti. Anche un aumento della fosfatasi alcalina (ALP) derivata dall’osso è possibile, come pure la presenza di un aumento delle IgA.

## **Quale la prognosi?**

Il decorso della malattia è molto variabile spesso caratterizzato da fasi di acuzie alternate a fasi di remissione. La malattia può avere un decorso favorevole, relativamente mite e non progressivo. In alcuni casi peraltro la malattia può essere persistentemente attiva con progressivo danno e progressivo deficit di funzione. Il tempo tra l’esordio dei sintomi e la diagnosi è ancora purtroppo di anni e questo non facilita un approccio corretto alla malattia. La limitazione della funzione legata alla ossificazione progressiva della colonna e/o ad un impegno articolare periferico, specie delle grosse articolazioni come le anche, aumenta con la durata di malattia e può compromettere anche severamente la capacità della cura di sé, di lavoro e dello svago. Una costante e specifica chinesiterapia ed una terapia occupazionale e medica adeguate ritardano la progressione. Possono essere condizioni favorevoli all’aggravamento funzionale un lavoro che obblighi ad eccessivo stazionamento in piedi ed anche una frequente e prolungata esposizione al freddo.

Da segnalare che gli anni che incidono sulla prognosi sono i primi anni di malattia. Paiono particolarmente importanti i primi 10 anni di malattia. Un controllo della attività di malattia con le terapie a disposizione nei primi anni appare quindi fondamentale. Da qui la importanza di un accorciamento dei tempi di diagnosi ancora, come già detto, troppo lunghi.

## **Quale la terapia?**

La fisioterapia, le corrette abitudini posturali, i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) sono alla base del trattamento del dolore e della rigidità causate dalla SA. FANS comunemente utilizzati sono l’indometacina, il diclofenac, il naproxene, il piroxicam e i più recentemente introdotti inibitori specifici della Cox-2 come il celecoxib e l’etoricoxib. La chinesiterapia è la base della terapia: deve essere specifica, costante e regolare. I FANS riducono il dolore, migliorano l’infiammazione e vengono considerati, in questa malattia, “curativi”. Il loro uso, per gli effetti dannosi specie gastroenterici, va peraltro monitorato.

I corticosteroidi ed i farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs), quali la sulfasalazina, il methotrexate sono attivi nel controllare i sintomi articolari periferici ma non nei sintomi a carico

della colonna vertebrale. Inoltre tali farmaci non hanno la capacità di rallentare l'evoluzione del danno alla colonna vertebrale.

La terapia della SA si è recentemente arricchita di nuovi farmaci in grado di bloccare una sostanza chiamata Tumor Necrosis Factor alfa (TNF alfa) responsabile del mantenimento della infiammazione nella SA. Tali farmaci sono in grado di sopprimere l'infiammazione e quindi risolvere il dolore e probabilmente prevenire l'evoluzione del danno articolare (anchilosi della colonna vertebrale). La prima di queste molecole, sintetizzate mediante tecniche di biotecnologia genetica, è stata l'infliximab, un anticorpo monoclonale chimerico (uomo/topo) che lega selettivamente il TNF-alfa solubile rendendolo inattivo. Vi sono evidenze che l'impiego di infliximab nelle fasi iniziali del processo spondilite, può determinare una reversione dell'edema osseo (segno di infiammazione) evidenziato in risonanza magnetica a carico delle articolazioni sacroiliache e della colonna vertebrale a testimonianza di una regressione del danno flogistico. Oltre a infliximab sono oggi disponibili altri farmaci biologici anti TNFalfa: etanercept che è il recettore antagonista del TNFalfa e adalimumab, altro anticorpo monoclonale.

Anche per queste nuove molecole vi sono forti evidenze sulla loro efficacia nella SA.

Queste molecole rappresentano una reale terapia per la spondilite.

Un trattamento che in alcuni casi viene effettuato nei pazienti con spondilite che hanno infiammazione (edema) dell'osso è quello con pamidronato o con altri bisfosfonati che sono farmaci che si usano nella terapia della osteoporosi e che riducono il riassorbimento osseo. Il trattamento con tali farmaci viene fatto per infusione endovena per alcuni mesi di terapia.

### **Quali pazienti possono essere trattati con biologici?**

Attualmente la terapia con i farmaci biologici è riservata ai pazienti con diagnosi certa (secondo i criteri di New York 1984), che presentano una malattia attiva per almeno 4 settimane, con scale (criteri di valutazione di attività) specifiche di attività di malattia alterate ed opinione di un esperto; è richiesto inoltre il fallimento terapeutico della terapia convenzionale.

Il fallimento è definito dalla persistenza di malattia attiva nonostante un trattamento adeguato con almeno 2 FANS per almeno 3 mesi ciascuno a dose piena, se tollerato, in caso di sola spondilite; se paziente con artrite periferica, deve esserci resistenza alla terapia con steroide intra-articolare (almeno due infiltrazioni) ed alla salazopirina a dose piena (2-3 grammi al giorno) per 4 mesi; se paziente con entesite deve esserci non risposta ad almeno 2 infiltrazioni.

La valutazione della malattia viene fatta attraverso una serie di parametri (ASAS score set) che prevedono delle scale di valutazione della funzione (BASFI), la valutazione del dolore rachideo ultima settimana, della motilità del rachide (espansione toracica, Schober test, distanza occipite muro, flessione lombare laterale, rotazione cervicale, distanza intramalleolare), la valutazione globale di malattia da parte del paziente, la presenza e la durata della rigidità mattutina nell'ultima settimana, il numero di articolazioni rigonfie (su 44), lo score entesi (valutazione di impegno delle entesi), la VES, PCR ed il grado di faticabilità.

Rappresentano controindicazioni al loro uso la gravidanza, l'allattamento, una infezione attiva, un alto rischio di infezioni (storia di TBC, ulcere cutanee croniche, artrite settica entro 12 mesi, infezione protesica, ricorrenti infezioni polmonari, catetere vescicole a dimora), una storia di connettiviti (LES), di malattie neurologiche demielinizzanti (sclerosi multipla), di neoplasie (escluso basalioma) trattate con successo nei 10 anni prima.

La terapia va poi monitorata regolarmente, va valutata la sua efficacia (entro 12 settimane) e la persistenza della efficacia.

Certamente questi farmaci sono molto importanti per tale malattia, paiono rappresentare la prima reale terapia, ma vanno controllati adeguatamente.

Di seguito sono riportate le raccomandazioni proposte dagli esperti internazionali (ASAS-EULAR) per la gestione del paziente con spondilite anchilosante.

### **Raccomandazione 1**

Il trattamento della SA dovrebbe essere individualizzato in base a :

- Manifestazioni attualmente presenti della malattia (sintomi e segni assiali, periferici, entesitici, extra-articolari)
- Livello dei sintomi attualmente presenti, caratteristiche cliniche e indicatori prognostici :
  - Attività della malattia/infiammazione
  - Dolore
  - Funzione, inabilità, handicap
  - Danno strutturale, interessamento delle anche, deformità spinali
- Stato clinico generale (età, sesso, co-morbidità, farmaci concomitanti)
- Speranze e aspettative del paziente

## **Raccomandazione 2**

Il monitoraggio della malattia dei pazienti con SA dovrebbe includere l'anamnesi del paziente (es. questionari), i parametri clinici, gli esami di laboratorio e le metodiche di imaging, in accordo alla presentazione clinica ed alle misure di valutazione del pannello ASAS. La frequenza del monitoraggio dovrebbe essere decisa su base individuale a seconda dei sintomi, della gravità e del trattamento farmacologico.

\*Il pannello ASAS comprende i campi principali delle manifestazioni assiali, periferiche ed entesitiche. Per ogni campo principale sono stati raccomandati uno o più strumenti specifici.

## **Raccomandazione 3**

La gestione ottimale della SA richiede una combinazione di trattamenti non-farmacologici e farmacologici.

## **Raccomandazione 4**

Il trattamento non-farmacologico della SA dovrebbe comprendere l'educazione del paziente e un regolare esercizio motorio. Dovrebbe essere presa in considerazione la terapia fisica individuale e di gruppo e possono risultare utili le associazioni di pazienti e i gruppi di auto-aiuto.

## **Raccomandazione 5**

I farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS) sono raccomandati come trattamento di prima linea per i pazienti con SA che presentano dolore e rigidità. In quelli con aumentato rischio gastrointestinale, potrebbero essere usati i FANS non-selettivi in associazione ad un agente gastroprotettivo, o potrebbe essere usato un inibitore selettivo della COX-2.

## **Raccomandazione 6**

Gli analgesici, come il paracetamolo e gli oppioidi, possono essere presi in considerazione per il controllo del dolore nei pazienti in cui i FANS non sono sufficienti, controindicati e/o scarsamente tollerati.

## **Raccomandazione 7**

Possono essere presi in considerazione iniezioni locali di corticosteroidi direttamente nella sede della lesione infiammatoria muscolo-scheletrica. L'uso di corticosteroidi per via sistemica non è supportato da evidenze scientifiche.

## **Raccomandazioni 8**

Per il trattamento della malattia assiale non esistono evidenze scientifiche sull'efficacia dei DMARDs, compresi la sulfasalazina e il metotrexate. La sulfasalazina può essere presa in considerazione nei pazienti con artrite periferica.

### **Raccomandazioni 9**

Il trattamento con farmaci anti-TNF dovrebbe essere somministrato ai pazienti che presentano un'attività di malattia persistentemente elevata, nonostante i trattamenti convenzionali effettuati in accordo alle raccomandazioni ASAS. Non esistono evidenze scientifiche a supporto dell'uso obbligatorio dei DMARD prima o in concomitanza con il trattamento con farmaci anti-TNF nei pazienti con malattia assiale.

### **Raccomandazioni 10**

L'artroplastica totale dell'anca dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con dolore refrattario o inabilità, e con evidenza radiografica di danno strutturale, indipendentemente dall'età. La chirurgia spinale – osteotomia correttiva e procedure di stabilizzazione – può risultare valida in pazienti selezionati.